"PATHOLOGICA"

RIVISTA QUINDICINALE

N.° 70. 1° Ottobre 1911 Anno III.

PROF. EUGENIO CENTANNI

Laboratorio di Patologia Generale della R. Università di Siena.

SULLE BLASTINE

SULLE BLASTINE

Generalità e contributo alla conoscenza delle blastine per i connettivi

SULLE BLASTINE

GENERALITÀ E CONTRIBUTO ALLA CONOSCENZA DELLE BLASTINE PER I CONNETTIVI

PROF. EUGENIO CENTANNI

Laboratorio di Patologia Generale della R. Università di Siena.

I. — Parte generale

Conforme al concetto dominante sulla organizzazione della cellula, che ogni attività abbia a corredo i rispettivi catalizzatori per regolarne l'andamento, ora comincia a stabilirsi l'idea che anche la funzione della moltiplicazione cellulare sia sotto il dominio di agenti simili, pei quali ho proposto il nome di *blastine*.

E' l'espressione chimica dello "stimolo formativo" introdotto già dal Virchow, e l'equivalente delle "sostanze d'accrescimento" (Wuchsstoffe), concezioni di cui ora molto si discute in relazione specialmente alla genesi dei tumori maligni e ad alcune particolari secrezioni interne.

Le blastine e in generale gli agenti blastici abbracciano pertanto quel complesso di azioni che hanno l'ufficio di avviare o accelerare e, nel senso negativo, di deprimere o abolire il fenomeno della moltiplicazione cellulare; e presiedono perciò al gruppo delle funzioni plastiche e loro deviazioni (iper-, ipo-, e aplasie, rigenerazioni, tumori e parte delle degenerazioni e atrofie).

E' necessario tenere distinta questa attività da quella *trofica*, la quale si manifesta con altra forma di effetti (aumento della massa cellulare, della parte differenziata funzionante, della produzione di secreto, delle inclusioni di riserva ecc.), e quindi, se necessariamente ha rapporti di coordinazione con l'attività plastica, deve ritenersi retta da organizzazioni e da leggi sue proprie.

Nel corredare di notizie bibliografiche, i primi risultati di esperienze che ho intrapreso in questa direzione, è venuto a risultare abbozzato il quadro generale dell'argomento. Non può essere al presente che un abbozzo imperfettissimo, poichè il fenomeno della moltiplicazione cellulare, come finora è stato studiato dall'*istologia*, non è che la registrazione dei fatti compiuti; e solo da poco si è sentita la necessità di penetrare più addentro nei motori intimi che li sostengono Sono però le belle conquiste nel campo dell'istologia che hanno fatto nascere quella necessità e che forniscono i metodi sicuri per giudicare del risultato degli esperimenti.

I. - PROPRIETÀ DELLE BLASTINE COME CATALIZZATORI.

Delle tre categorie che conosciamo di catalizzatori biologici: ormoni e anticorpi, le blastine sembrano doversi ascrivere per la massima parte fra gli *ormoni*, fra gli agenti cioè distinti sostanzialmente da propreità negative verso le altre due categorie: costituzione più semplice e talora definita, maggiore resistenza agli agenti fisici e chimici, caratteri non così stretti di specificità, assenza della proprietà antigena; trovando con ciò riscontro negli stessi prodotti delle secrezioni interne, a cui realmente la gran parte delle blastine dimostra di appartenere per origine e modo di azione.

Anche per questa forma di effetto troviamo difficoltà a distinguere in ogni caso nel corpo esaminato, se esso agisca veramente come catalizzatore oppure compia ufficio di *alimento*; ciò specialmente per quelle sostanze che entrano come costituenti della cellula, quali per es i lipoidi. Certo, se oscillazioni in più o in meno speciali di sostanze nutritive fanno risentire le loro conseguenze sull'attività riproduttiva, non si può però credere che ne sieno il fattore determinante in base al principio dell'auto-governo della cellula, secondo il quale essa non assorbe che il materiale richiesto dai bisogni funzionali.

Come pei fermenti conosciamo che l'avviamento e la regolarità di azione è affidata a una serie di corpi collaterali, attivatori e cofermenti, possiamo del pari ritenere che esistano delle *coblastine*, che agiscono indirettamente sulla moltiplicazione, modificando la costituzione e l'ambiente delle blastine stesse. Questa esistenza viene specialmente suggerita nei casi, dove l'effetto blastinico si trova legato ad agenti grossolani e generici, pei quali è difficile ammettere che possano per loro stessi entrare nell'ingranaggio dell'apparato riproduttore e parteciparne alle delicate funzioni.

Un altro carattere che vien fornito pure dal paragone coi fermenti è quello della *reversibilità*. Questo ci porta nel campo dei risultati opposti: nelle preparazioni biologiche spesso si veggono comparire da materiali ap-

parentemente eguali o solo lievemente modificati, che attribuiti, come si è tentati di fare, a pure irregolarità di tecnica, perdono il valore dimostrativo che realmente rivestono.

Per questi effetti opposti, reversibilità in largo senso dell' azione blastica, come cioè sostanze vicine ora portino accrescimento, ora atrofia di un tessuto, ora possediamo alcuni argomenti che possono spiegarli: 1.° I tessuti per equilibrare in senso opposto le funzioni, contengono ad un tempo regolatori antagonistici, e a seconda del metodo di preparazione può risultare il vantaggio dell' uno o dell' altro o neutralizzarsi a vicenda; 2.° pel principio della reversibilità, uno stesso agente messo in ambiente diverso opera in senso opposto; 3.° gli ormoni appartenendo alla categoria degli stimoli, sottostanno alle leggi di questi, e cioè, mentre una dose moderata agisce da stimolante, una eccessiva deprime.

L' esempio più caratteristico di reversibilità è data dai raggi Roentgen che funzionano, secondo i casi, da distruttori e da produttori di neoplasmi. Io, per es credo che la cachessia cancerigna sia opera della stessa blastina del tumore che, diffondendosi fuori di esso, da stimolante si converta in depressiva. Così pure le frequenti degenerazioni dei tumori a rapido accrescimento, per cui non è chiara la causa nei difetti dell' irrorazione sanguigna, possono esser promosse dallo stesso stimolo blastinico portato all' eccesso.

Sebbene alla blastine non spetti la proprietà antigena, pure si deve ammettere per esse la capacità *neutralizzante* con meccanismo di altra forma da quelli immunitari. Fra i modi di agire di alcune blastine si ritiene, infatti, vi sia anche quello di eliminare azioni inibitrici eventualmente stabilitesi nella cellula. Tale il meccanismo invocato da Loeb per interpretare l' opera di alcuni agenti partenogenetici, e tale la teoria di v. Dungern e Werner per spiegare la genesi dei tumori maligni.

Secondo questa teoria, le cellule degli organismi metazoici hanno, come quelle degli unicellulari, la tendenza alla moltiplicazione illimitata; ma essa è tenuta in freno da sostanze inibenti che si accumulano a mano a mano col progredire dello sviluppo embrionale. Andando, per qualsiasi eventualità, queste sostanze perdute, si ristabilisce l' avita tendenza sotto forma di moltiplicazione neoplastica.

Il limite di *specificità* delle blastine può essere circoscritto entro ambiti di diversa estensione: a simiglianza dei prodotti immunitari e degli ormoni, chiamiamo etero-blastine quelle che agiscono su elementi affatto diversi dal materiale di origine; omoblastine, quelle attive su tessuti analoghi e in relazione anatomica e funzionale; auto-blastine, quelle che nascono ed agiscono nella stessa cellula. Ritorneremo su queste ultime a proposito dell' auto-catalisi.

Al pari che pei catalizzatori in generale, l' attività blastica si trova diffusa fra gli agenti chimici come fra i *fisici*, essendo nota l' influenza sulla moltiplicazione cellulare per opera delle azioni meccaniche e delle radiazioni termiche, fotiche, elettriche, del radio etc. Però, conoscendo le modificazioni chimiche che questi agenti portano nei materiali biologici, è da ritenere che, piuttosto che per via fisica diretta sulla organizzazione riproduttiva, il loro effetto si esplichi con maggior frequenza modificando i catalizzatori chimici esistenti o promovendone dei nuovi. Nel concetto di blastina è incluso perciò più specialmente un contenuto di natura chimica.

II. - Sede di azione delle blastine.

La oscurità che esiste sulla conoscenza della catena degli atti biologici e sul valore dei singoli elementi strutturali nel processo della divisione cellulare, si riflette egualmente sul quesito: quale sia il costituente cellulare su cui le blastine esercitano primitivamente la loro azione. Le opinioni restano divise, con pari difficoltà di accordo, fra il nucleo, il centrosoma, il ricambio protoplastico e la funzione dei ricettori, come è raccolto nella Fig. 1.

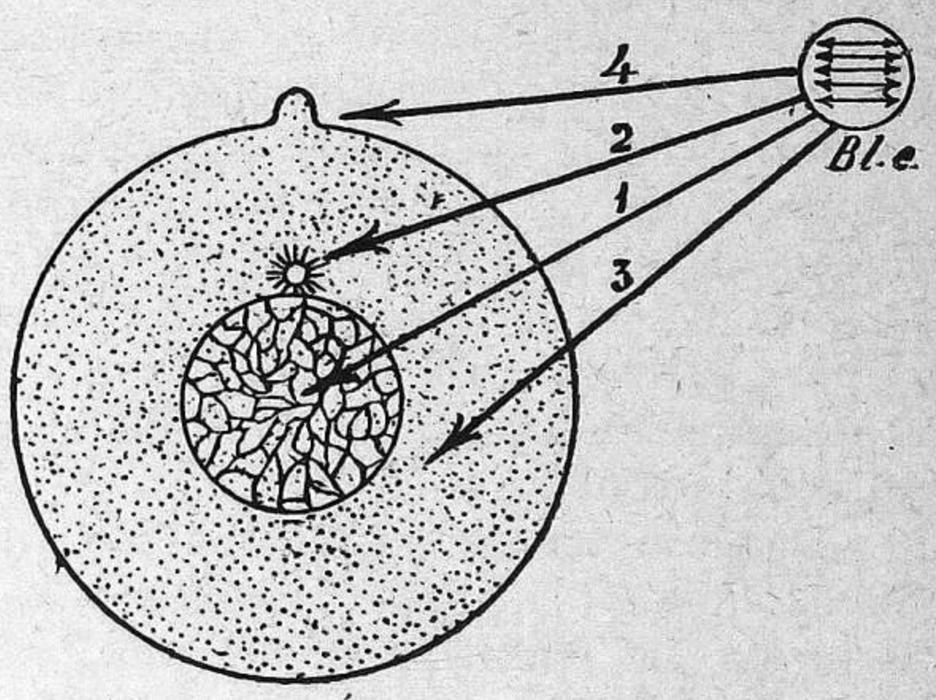

Fig. 1. — Schema della sede di azione delle blastine *Bl*: 1 sul nucleo; 2 sul centrosoma; 3 sul citoplasma; 4 sul ricettore.

Nucleo. Il nucleo sembra la sede naturale di azione delle blastine e per esso implicitamente sono le opinioni della maggioranza degli Autori, appoggiate sopratutto al criterio morfologico della parte preponderante, per ampiezza e direttiva, che si vede il nucleo esplicare nel fenomeno della moltiplicazione

cellulare. E conoscendosi pure dalle esperienze di merotomia e dai fatti secretivi che il nucleo presiede anche alla nutrizione e alla rigenerazione del citoplasma, si può del pari mettere sotto la sua dipendenza la formazione dei nuovi materiali per completare le cellule figlie.

Di contro a questo stanno però fatti morfologici e chimici: che altri elementi strutturali prendon pure parte attiva alla divisione, che il nucleo a sua volta è in dipendenza per la nutrizione dall' assorbimento dei materiali esterni e dalla loro elaborazione nel citoplasma. Da qui il sorgere delle altre opinioni che, pur ritenendo il nucleo fattore il più essenziale della moltiplicazione, ammettono che lo stimolo plastico pervenga ad esso attraverso una seria di reazioni preparatorie.

Centrosoma. Rivelato dapprima nelle cellule in divisione e creduto comparire con essa, ora il centrosoma si ritiene come costituente permanente di tutte le cellule anche in riposo. Il fenomeno della divisione cariocinetica comincia appunto dalla divisione di esso ed è noto il suo ufficio come centro dinamico del processo (Heidenhaim) Boveri emise anzi l' ipotesi, non da tutti accettata, (Loeb e Kupelwieser), che l' essenza della fecondazione consistesse nella introduzione di un centrosoma nella cellula uovo per parte dell' elemento maschile.

Anche contro l' ufficio iniziatore del centrosoma sta il fatto principale che possono stabilirsi delle modificazioni in esso, quale la formazione di astrosfere, senza che ciò basti a portare a compimento il regolare processo di divisione. Così alcune uova presentano spontaneamente astrosfere (del Chaetopterus sec. Mead), oppure se ne può promuovere artificialmente la formazione (nello Strongilocentrotus con l' ipertonia sec. Loeb); eppure la seguentazione non procede se non si aggiunga la fecondazione o l' opera di alcuni ioni.

Ricambio cellulare. Nei suoi studî sulla partenogenesi artificiale J. Loeb ritiene che l' eccitazione sviluppatrice degli agenti adoperati si esplichi essenzialmente col promuovere la sintesi della nucleina necessaria per le cellule figlie, che si sa contenerne insieme il doppio della cellula originale L' eccitazione però non andrebbe direttamente a cadere su questa sintesi, ma sarebbe preparata attraverso una concatenazione di processi, nel qual caso il prodotto di una reazione fornisce il materiale e gli eccitatori per la successiva.

Poichè nelle uova del riccio di mare gli agenti partenogenetici migliori sono rappresentati da acidi grassi e l' aggiunta di questi accelera anche la vegetazione dei semi (Hoyer), il primo fatto dell' eccitazione blastica, secondo tale Autore, è rappresentato dall' attivazione di una zimasi, che scinde per idrolisi quegli acidi dagli idrati di carbonio. Gli acidi formati agendo alla loro volta sulle lipasi, danno l' impulso a quelle trasformazioni che si veggono molto attivamente stabilirsi nei grassi durante la vegetazione, e alle quali si attribuisce l' ufficio o di eliminare principii inibenti o piuttosto di attivare le ossidasi

Le azioni ossidative si debbono ritenere la necessaria premessa per l' avviamento dei processi sintetici che portano alla formazione della nucleina, poichè la presenza di O_2 libero è riconosciuta necessaria tanto per la vegetazione dei semi (Traube), quanto per lo sviluppo delle uova (Loeb). La sede di tale sintesi può essere il citoplasma, che sappiamo anche nelle cellule in riposo contenere normalmente nucleoproteidi.

Il processo, così com' è tratteggiato, presenta molte incertezze e lacune, e può valere semplicemente per dare un' idea delle concatenazioni biologiche e del cammino complicato che debbono percorrere gli agenti blastici prima di palesarsi con fenomeni nucleari.

Funzione dei ricettori. I ricettori, come si sa, hanno l' ufficio fisiologico di fissare in modo specifico e di introdurre nel ricambio cellulare i composti alimentari confacenti. Ora, la funzione di questi ricettori può modificarsi, sia per oscillazioni quantitative nel materiale nutritivo che si presenta alla cellula, ed opera quindi per azione di massa, oppure perchè i ricettori stessi hanno subìto un cambiamento riguardante la loro elettività o la loro avidità fissativa.

Sulla oscillazione nutritiva si basa la teoria emessa da Weigert-Ribbert per spiegare la rigenerazione ed è applicata anche ai tumori. Nelle condizioni ordinarie ogni organo ha una tensione nutritiva, nel senso che ogni organo può attingere dal sangue una quantità limitata di principî alimentari confacenti alla sua natura. Coll' asportazione di una parte dell'organo tali principii ripartendosi in minor numero di cellule, portano una detensione ("Entspannung" che dà il nome alla teoria), dove l' eccesso di alimento opera da stimolo per la moltiplicazione cellulare necessaria alla riparazione. Facendosi permanente questo stimolo, si passa alla produzione di neoplasmi.

L' oscillazione dell' avidità fissativa, dopo i risultati così fecondi nella dottrina dell' immunità, è stata dall' Ehrlich proposta anche per interpretare la deviazione biologica della cellula neoplastica. Ogni accrescimento, egli dice, è in prima linea dipendente dall' avidità

delle cellule, e conseguentemente dei suoi ricettori, per le sostanze nutritive Lo smodato accrescimento del tumore proviene dal fatto che l' avidità delle sue cellule per l' alimento si è innalzata, per modo che esse si impossessano violentemente dei principii nutritivi del sangue a detrimento delle restanti cellule dell' organismo. Quando per converso la cellula del tumore è messa in ambiente dove non trova principî alimentari appropriati, come è il caso dell' innesto in animale eterogeneo, la morte d' inedia che ne risulta, costituisce la forma d'immunità designata da tale A. come atreptica.

Per queste interpretazioni a base di attività trofica ci siamo già espressi riguardo alla portata che loro si può dare per la spiegazione dei fatti blastici.

La teoria Weigert-Ribbert ha certamente valore per gli organi del ricambio, dove l' aumentata proporzione di materiale da elaborare funziona certamente da stimolo per l' ipertrofia vicariante. Ma non si potrebbe ammettere lo stesso pel semplice materiale alimentare.

Quanto ai ricettori, se si deve ammettere un accrescimento di avidità, essa più che semplicemente quantitativa, deve secondo l'Albrecht essere piuttosto qualitativa, cioè diretta verso speciali "Wuchsstoffe". Del resto una modificazione nei ricettori non sembrerebbe nemmeno necessaria, tenendo presente, per es, che le prime segmentazioni dopo le stimolazioni partenogenetiche delle uova hanno luogo senza assorbimento esterno di alimento.

3. - Preparazione e prova delle blastine.

Preparazione. Le blastine si trovano fra i ccomposti chimici noti e fra i biologici; non possediamo ancora sufficienti criterî direttivi che aiutino la scelta e dobbiamo affidarci ai tentativi della ricerca.

Una certa norma nel caso di estrazione da materiali cellulari si può trarre dalla *capacità moltiplicativa* delle cellule che compongono il materiale stesso: dove questa si svolge con grande vivacità, vi è da ritenere che del pari vivace debba essere la produzione dei rispettivi stimolanti blastici che la sostengono.

Sotto questo aspetto in prima linea stanno i microorganismi; fra i tessuti quelli nel periodo embrionale a partire dall' uovo, e nell'organismo sviluppato quelli che mostrano di conservare la maggiore attività proliferativa (linea epifisaria, organi ematopoietici, glandole sessuali), ovvero che tali proprietà hanno per date influenze patologicamente acquistato (granulomi e tumori).

La preparazione dei principî attivi resta affidata ai comuni processi di *analisi frazionata* della biochimica. Questa preparazione è necessaria, ricordando la facile presenza e formazione nello stesso materiale di principî antagonistici. Prove con tessuti interi o con estrazioni sommarie possono solo servire di orientamento: in tal caso un esito negativo può indicare mancanza di attività, come del pari un equilibrio di prodotti antagonistici o che la blastina trovasi sotto forma di blastinogeno o di pro-blastina.

Di non poca importanza è la forma fisica sotto cui le blastine vengono applicate, sopratutto nel caso di iniezione in seno ai tessuti Lo sviluppo della chemotassi sappiamo che ha bisogno di *sostanze poco diffusibili* negli umori, perchè possa stabilirsi un centro di richiamo chimico durevole La stessa condizione bisogna ritenere sia richiesta dalle blastine che con la chemiotassi hanno diversi punti di contatto: le cellule forse assorbono con difficoltà la sostanza e in ogni caso l' effetto si raggiunge solo dopo una eccitazione continuata.

Difatti le azioni blastiche meglio dimostrate si hanno coll' impiego o di cellule intere, tessuti e germi, o di composti poco solubili, grassi, fibrina, pigmenti ecc Nelle prove fatte in vitro su cellule o gruppi di cellule isolate, la forma solubile può dare dei successi, come si osserva per lo sviluppo partenogenetico delle uova; però nella cultura in vitro dei tessuti vedremo ricomparire l' importanza del materiale formato.

Cellule di prova. E' naturale che lo stimolo blastico sia tanto più facilmente risentito, per quanto più la cellula possiede la *tendenza naturale alla moltiplicazione*. Qui sta la base della considerazione rivolta alla teoria embrionale per la genesi dei tumori maligni. Una prova diretta di questo fatto si ha nelle esperienze di partenogenesi artificiale, dove si vede che quando le uova, come nella stella di mare, sono già spontaneamente in parte partenogenetiche, basta l' applicazione fugace dei più diversi agenti per innalzare la percentuale dello sviluppo; mentre dove ciò non è, come nel riccio di mare, occorrono processi complicati per riuscir poi a un più ristretto numero di successi.

Anche nell' organismo sviluppato i tessuti conservano centri germinatori per completare l' accrescimento e per sostenere la riparazione del lento consumo funzionale. Tali nei tessuti epiteliari i nidi profondi scoperti dal Bizzozzero, che vedremo interessati nella stimolazione coi lipoidi. E pei centri connettivi si può citare che gli effetti sulla statura per alterate secrezioni interne (tiroide, ipofisi, timo) compaiono e sono più manifesti quando il

disordine si stabilisce nell' epoca di esistenza della linea epifisaria.

Direzione e durata degli effetti. Generalmente le esperienze fatte con questa categoria di agenti avendo in prima mira la riproduzione dei tumori maligni, considerano come risultato positivo l'effetto in senso eccitativo e con carattere di continuità. Intanto il non apprezzar troppo gli effetti opposti o meno decisivi ha impedito la creazione graduale di una sistematica per questo genere di agenti.

Anche la direzione *negativa*, cioè l'effetto depressivo sulla proliferazione, ha un valore che si può dir pari alla positiva, perchè, pel carattere di reversibilità che vi è incluso, fa intendere l'esistenza di questa e apre la via per raggiungerla. E pei tumori maligni è anche questione più vitale, perchè lo scopo ultimo dei nostri studi non è, come ben s' intende, il riprodurli, ma di scoprirne appunto la sostanza atrofizzante pel trattamento chimico interno.

Maggiore attenzione merita il quesito della *durata* dell' effetto. Per gli agenti blastici che conosciamo, la stimolazione moltiplicativa dura finchè l'agente è presente: se ne possedessimo di sicuramente capaci di promuovere una proliferazione illimitata, la questione sulla genesi dei tumori maligni sarebbe risolta.

Ma, anche all' infuori dei tumori, la temporaneità di effetto entra a spiegare tutta l' altra serie, estesa e interessante pur essa, delle alterazioni progressive e regressive nello sviluppo cellulare. E per l'essenza stessa della continuità, il nodo non sembra essere tanto nella blastina in sè, quanto nella sorgente che la alimenta. Le blastine di un sarcoma e di un granuloma possono essere identiche, come nessuna differenza istologica separa fondamentalmente i due tessuti; ma nel caso del tumore la differenza è che esiste per esso una sorgente di produzione perenne. Come questa perennità si stabilisca, è quello appunto verso cui tende tutto il complesso degli studi sui tumori. Per ora non abbiamo che queste tre eventualità cui rivolgerci:

1.° - Eccitazione endocrina;
2.° - Simbiosi parassitaria;
3.° - Autocatalisi.

La prima opinione, cioè l'apporto di principii blastici dagli umori per alterata secrezione interna, non trova appoggio nella facilità di trapianto dai tumori in animali normali. Tutti conoscono le gravi obbiezioni contro cui lotta la teoria parassitaria. Non ci resta che arrestarci sull' ultima.

Autocatalisi. Verso questa teoria ora è rivolta la maggiore fiducia e conta in suo favore ricercatori valenti: B. Fischer, Abderhalden, Stoeber, Eppinger, Stahr, Sanfelice ecc. Il processo sta, come è noto, ad indicare la produzione di acceleranti di una reazione che si generano per opera e nel corso della reazione stessa. Numerosi sono gli esempi offerti dalla chimica e cominciano anche a rivelarsene nella biologia.

Più citato in chimica è il caso della reazione fra acido nitrico e rame puri, che non sono capaci di attaccarsi se non in presenza di traccie di *ac. nitroso* introdottevi, ma avvenuto l'attacco nuovo l'ac. nitroso si forma continuamente dalla riduzione dell' acido nitrica, cosicchè la reazione diventa capace di trasmettersi all' infinito, come una infezione col trapianto del batterio.

In biologia questa stessa reazione costituisce la base della teoria chimica dei *virus filtrabili* emessa da Centanni e da Hunger, secondo la quale in primo tempo la cellula genera un veleno capace di distrugger sè stessa, ciò che è fatto comune; ma la forma speciale, e quindi rara, del processo è in ciò che la distruzione per lavoro biologico di alterato ricambio diventa capace di rigenerare l'agente stesso che le ha dato la mossa. Il filtrato è quindi e semplicemente un liquido chimico autocatalizzatore. Nello schema della Fig. 2 è illustrato come è possibile applicare questo principio alla genesi dei tumori maligni

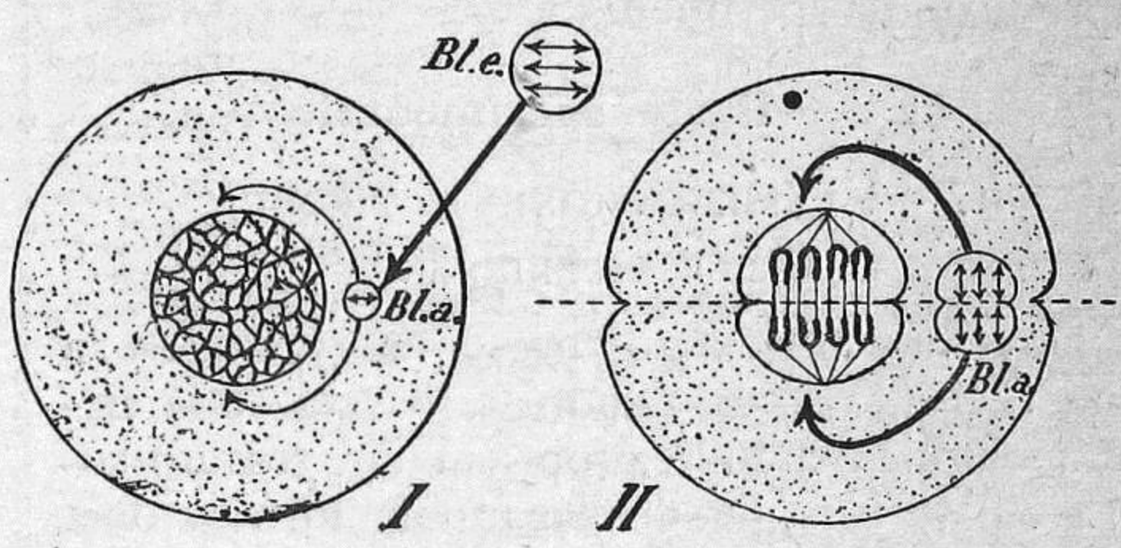

FIG. 2. — Schema di trasformazione di una blastina eterogena *Bl. e.* in blastina autogena *Bl. a.* — I. Eccitazione esterna sulla blastina autogena e da essa sul nucleo. - II. Blastina autogena diventata ipertrofica che passa nelle cellule figlie.

Nel primo stadio (I) la stimolazione *Bl. e.* partita dall'esterno per opera di uno di quegli agenti di varia natura, fisica, chimica e parassitaria, che s' invocano nella teoria degli stimoli pei neoplasmi, va ad eccitare, con ufficio di coblastina, l'apparato blastico interno *Bl. a.* che ogni cellula possiede pei bisogni della riproduzione fisiologica.

Allo stimolo continuato la cellula, come di regola, risponde (II) con una iperattività di tale apparato blastico, il quale finisce per funzionare in modo esaltato senza ulteriore bisogno di stimolo esterno. Sopravvenendo il processo della divisione, le cellule figlie, insieme con le altre proprietà, ereditano anche la organizzazione iper-blastinogena. E con questo uno stimolo partito dall' esterno resta fissato nella cellula come attività permanente.

La fissazione ereditaria parrebbe l' anello più difficile della catena; ma noi conosciamo, per es. dagli studî sui tripanosomi arseno-resistenti, quanto sia facile in condizioni appropriate di verificarsi. In ogni modo, resta abbastanza complesso il concorso di circostanze necessarie, tanto nella natura e intensità dello stimolo, quanto nella deviabilità cellulare, da darci sufficiente ragione come il processo non sia per buona sorte in natura più frequente e incontri tanta resistenza alla riproduzione sperimentale.

II. — Parte sperimentale.

1. - Classificazione e tecnica delle esperienze.

Dovendo allo stato presente rinunciare a una classificazione razionale basata sulla natura chimica e sulle proprietà del tessuto sopra cui le blastine dispiegano la loro azione, non resta che limitarsi provvisoriamente a una ripartizione che sia del maggiore aiuto ai bisogni della esposizione.

Per riguardo al grado di differenziazione chimica ho così diviso gli agenti adoperati:

1.° - Composti definiti:
Patologia della cariocinesi,
Agenti partenogenetici. } per la maggior parte.

2.° - Composti biologici:
Lipoidi,
Pigmenti,
Fibrina,

3.° - Cellule e tessuti interi:
Glandole a secrezione interna,
Tessuti comuni,
Microorganismi.

Ho sperimentato coi corpi delle due ultime categorie. Alla prima appartengono le interessanti ricerche del Galeotti e del Loeb, delle quali ultime ho aggiunto il riassunto per completare l' illustrazione dell' argomento.

La preparazione dei materiali verrà esposta nei singoli capitoli; non è mestieri insista come le cautele adoperate e i controlli con culture escludano in modo assoluto ogni complicazione infettiva. Come metodo di prova ho adottato quello di B. Fischer, per innesto nel padiglione dell' orecchio del coniglio.

L' *orecchio del coniglio* è un punto molto favorevole, perchè insieme con la facile visibilità dei fenomeni, offre di saggiare ad un tempo su diversi tessuti: su due tipi di connettivo, il sottocutaneo e il cartilagineo, sugli endoteli dei vasi sanguigni e linfatici, e su diversi tessuti epiteliali, epidermide, glandole sebacee e follicoli piliferi. Questo non deve però far trascurare tentativi in altri punti dell' organismo e specialmente dove esistono nodi germinativi di maggiore attività.

Divisa la faccia anteriore dell' orecchio in quattro spazi liberi dall' incrocio del fascio nerveo vascolare longitudinale al centro con le vene trasversali che corrono al livello del terzo inferiore, l' innesto era di regola praticato nella metà superiore più libera e solo in alcuni casi nella inferiore, dove il connettivo più basso si presta a ricevere il materiale senza pericolo di troppa distenzione.

Per evitare le obbiezioni che vedremo in seguito, nel praticare gli innesti si evitava di produrre emorragia notevole, si iniettavano piccole quantità di materiale, in media 0.05, in modo da ridurre al minimo le alterazioni meccaniche, e in riguardo alla cartilagine si evitava di ferirla e sopratutto si aveva cura di rimanere lontani dalla cresta orizzontale di vegetazione che corre fra i quadranti presso a poco in corrispondenza della linea di separazione trasversale.

I pezzi asportati di tempo in tempo con tubo tagliente, sono stati trattati coi metodi comuni di colorazione nucleare, aggiungendo per l' esame dei lipoidi il trattamento a fresco col Sudan III.

Quanto alla natura degli elementi influenzati, l' antica divisione fondamentale anatomica dei tumori, in quelli a *tipo epiteliale e a tipo connettivale*, non è stata scossa dalle recenti conferme sperimentali (Apolant) della trasformazione di un tipo nell' altro. Esse però ci dicono che, oltre blastine ristrette ad ogni tipo, ne esistono di quelle capaci di influire su tipi diversi (etero-blastine), cioè atte a trasmettere per diffusione lo stimolo proliferativo al tessuto diverso adiacente.

In questo primo lavoro ho raccolto gli effetti ottenuti sopra i tessuti connettivi, che hanno dato per primi un complesso di risultati dimostrativi pei punti più sostanziali dell' argomento. I risultati parziali ottenuti sopra gli epiteli saranno completati per una ulteriore pubblicazione.

2. - La partenogenesi artificiale.

Lo studio sullo sviluppo delle uova è il più opportuno per illustrare gli agenti blastici, giacchè l' uovo possiede al massimo grado

l'attività potenziale alla moltiplicazione. L'elemento maschile vi porta, insieme con alcuni costituenti strutturali, principalmente un'azione catalizzatrice; e che questo rappreserti l'opera sua principale lo prova il potersi sostituire con agenti comuni il suo intervento, ciò che appunto forma l'oggetto delle ricerche della partenogenesi artificiale.

Questo quesito, esplorato in antecedenza con pochi tentativi, è stato fatto oggetto del più ampio studio per opera di Jaques Loeb con una serie di lavori comparsi dal 1898 ad oggi. Sul principio, questo Autore, sperimentando sulle uova di *riccio di mare*, trovò necessario l'applicazione di un processo piuttosto complicato, che si componeva di due tempi.

Nel primo tempo le uova vengono immerse per pochi minuti in una soluzione di acidi organici monobasici, non riuscendo nè i polibasici nè quelli inorganici. Si promuove così, come per la fecondazione, la formazione della membrana periferica, elemento di decisa importanza per l'avviarsi regolare dello sviluppo.

Lasciato a questo stadio l'uovo a svilupparsi all'ambiente, esso presto finisce per degenerare in una massa granulosa; e solo può essere salvato per qualche tempo sottraendo l'ossigeno libero. Occorre un secondo trattamento, che consiste nel mantenere l'uovo da mezza a un'ora in una soluzione ipertonica di composti indifferenti; dopo questo in presenza all'aria, che anzi diventa necessaria, lo sviluppo prosegue spedito fino alla formazione di larve normali.

L'A. ritiene che il primo stimolo acido imprima un impulso a vita anaerobica obbligata, la quale finisce per deviare il ricambio e avvelenare l'uovo forse per accumulo di prodotti regressivi; il trattamento con la soluzione ipertonica agisce da regolarizzatore e riporta lo sviluppo a vita aerobica.

Coll'estendersi delle ricerche in questo campo e coll'applicarle in diverse specie di animali, si è trovato che gli agenti partenogetici sono in *numero molto esteso*, e inoltre che bastano da soli senza bisogno dell'aggiunta del fattore osmotico. Tali agenti sono: acidi anche inorganici (Loeb e Neilson, Lyon, Lefebre), alcali (Loeb), solventi dei grassi, fra cui cloroformio (Hertwig), benzolo, toluolo, xilolo (Herbst, Loeb), sali di Mg (Mead), di K (Loeb), di Ca (Loeb e Fischer), alcaloidi e glucosidi, fra cui stricnina (Hertwig), saponina e solanina, digitalina, acidi biliari, sieri di alcuni invertebrati (Loeb).

Il raccogliere una così svariata molteplicità di agenti in base al loro modo di agire, è diventato sempre più difficile; e dopo tentato di porre a base i lipoidi, il Loeb ha finito per considerare come partenogenetici tutti gli *agenti citolitici*, essendo comune a quelle sostanze il portare, col protrarre il contatto, la distruzione litica della cellula. La dissoluzione periferica può agire mettendo in libertà, forse anche per parte dei lipoidi, degli agenti stimolanti, ovvero neutralizzando principii inibitori presenti.

Vi è però un'altra forma di spiegazione che appare più vicina al vero, e che viene dedotta dall'analogo ufficio di correlazione che si vede per le funzioni nutritive, dove i prodotti regressivi di consumo di una sostanza, servono da ormoni eccitatori per ravvivare la provvista della sostanza stessa: primo esempio il CO_2 che è stabilito rappresenta l'eccitatore fisiologico del centro respiratorio e dei cuore. Parimenti nel presente caso dalla distruzione cellulare si può pensare si sviluppino prodotti regressivi di difesa contro la incipiente minaccia sotto l'opposta forma di eccitazione proliferativa.

2.° - Grassi e Lipoidi.

Notizie. Un numero molto cospicuo di fatti, in quest'ultimi tempi in cui grassi e lipoidi sono stati fatti segno di attiva ricerca, si è accumulato in favore del loro ufficio eccitativo sulla funzione dello sviluppo.

Per gli *elementi germinali* si può considerare: il vitello delle uova contiene lipoidi sempre e spesso in quantità ragguardevolissima; simil contenuto si nota nella glandola interstiziale del testicolo, che per mezzo delle cellule del Sertoli si crede in rapporto nutritizio coll'epitelio germinale; al corpo luteo si attribuisce l'azione favorente per la formazione della placenta e inibitoria per la maturazione dell'uovo (Fränkel, Loeb). Fatti simili si incontrano nei semi, dove, con lo stabilirsi della vegetazione, i lipoidi si veggono crescere (Maxwel), mentre la precedente estrazione con etere abbassa nei semi la capacità respiratoria, (Palladin e Stanewitsch).

Durante il *periodo dello sviluppo*, granuli di lipoidi entrano in dose considerevole a far parte delle cellule embrionali, ma più specialmente si trovano in uno stato di iperfunzionalità gli organi che si credono presiedere alla preparazione di lipoidi, la corteccia della capsula e il midollo osseo; mentre dopo la nascita entro il primo anno la capsula subisce un sorprendente impicciolimento per atrofia dello strato più interno della corteccia (Kawamura, Thomas, Kern) e si riducono i lipoidi del midollo osseo (Glikin). Durante la gravidanza aumenta il grasso nella corteccia della capsula materna (Gayesse, Mu-

lon, Diamare, Ciaccio), come pure la placenta dimostra un ricco metabolismo grasso (Hofbauer, Costa, Fossati ecc.).

L'ufficio del grasso in rapporto ai *tumori* comincia ad esser ora oggetto attivo di studio. All'esame istologico le cellule dei neoplasmi appaiono contenere spesso in copia lipoidi tanto nella parte parenchimale come nello stroma (Ciaccio); negli estratti di tumore è stata dimostrata un'azione emolitica (Micheli e Donati, Kullmann Bard, B. Weil), azione che vien riportata a presenza dei lipoidi; anche la frequente comparsa di grasso che va sotto il nome di degenerazione deve esser, come abbiamo accennato, meglio chiarita del suo significato. Molto significante è il fatto che l'antigeno della reazione meiostagmica (M. Ascoli e Izar) è rappresentata da corpi lipoidei. Fra tutti però è l'esperienza di B. Fischer che entra più nel vivo della questione e ha richiamato su di sè il maggiore interesse.

Il Fischer iniettando nell'orecchio del coniglio sotto forte pressione (ciò che è assolutamente necessario per la riuscita dell'esperimento) olio di oliva e *grassi tinti con rosso scarlatto* ha veduto, oltre una reazione connettivale, svilupparsi una rigogliosa proliferazione epiteliale atipica, sotto forma di gettate che si approfondano fino a raggiungere e perforare la cartilagine, e subiscono in parte la degenerazione cornea. In sostanza, la riproduzione esatta del cancroide. I grassi in natura portano solo in grado limitato simile effetto. Finito il riassorbimento del grasso, che procede molto lento, l'eccesso di tessuto si atrofizza e si ristabilisce lo stato normale della parte.

L'A. per spiegare il fenomeno ritiene che dalla massa iniettata emanino sostanze chemotattiche specifiche per l'epitelio, che egli qualifica col nome di *attraxine*, ed avanza la idea che la produzione permanente di sostanze simili possa spiegare la vegetazione continuata dei tumori maligni. E' facile ravvisare in tutto questo l'opera delle blastine e il meccanismo dell'autocatalisi.

La prova del Fischer è stata ripetuta con lo stesso risultato da diversi autori, sia con lo stesso materiale e anche paraffina (Jores, Wiss, Boit), sia variando la sostanza di imbibizione; Sudan III o indofenolo (Stahr), amido-azotoluolo (Stoeber). Il Jores e lo Stahr trovano che l'effetto non è generale sul tegumento, ma parte in prevalenza da alcuni centri geminativi, specialmente del bulbo pilifero, in conformità appunto della legge di maggiore tendenza. Ritengono partecipino alla vegetazione anche gli endoteli dei vasi linfatici della pelle.

Il valore dell'esperimento non è menomato dalle critiche fatte e dalle diverse interpretazioni: che l'eccitazione non sia chemotattica, ma sostituiva per riparare alla perdita delle cellule che il contatto dell'olio fa degenerare in isquame cornee (Jores); che si tratti di una semplice reazione alle lesioni meccaniche dei tessuti rotti per effetto della tensione della massa iniettata (Boit); che la vegetazione non si sviluppi con caratteri progressivi, di che anzi si è approfittato per proporre il rosso scarlatto quale avvivatore delle piaghe torpide.

Esperienze. Piuttosto che usare principî grassi estranei, mi è parso interessante applicare l'esperienza di Fischer ai lipoidi stessi tratti da tessuti in rapida moltiplicazione, a fine di esplorare se potessero essi avere qualche altra parte, come autocatalizzatori (Fig. 2, II Bl.a) o altro, nel processo che tale moltiplicazione sostiene.

Ho esaminato finora un sarcoma, tre carcinomi, feti di coniglio e culture di blastomiceti. Il tessuto finamente triturato viene disidratato con alcool, il cui residuo solido si torna ad aggiungere alla massa, la quale si esaurisce completamente prima con etere e poi con alcool. La soluzione è filtrata per candela porosa, evaporata a bassa temperatura e conservata al vuoto. Come orientamento ho cominciato ad adoperare la preparazione complessiva. Al momento del bisogno l'estratto veniva emulsionato in acqua e, quando questo riusciva difficile, in siero di coniglio, e dopo controllatane la sterilità con cultura, si iniettava nell'orecchio nel modo prescritto.

I risultati più eminenti sono stati ottenuti *col materiale proveniente dal sarcoma.* Esso era stato asportato chirurgicamente ed era sorto in soggetto giovane dal testicolo e riprodottosi rapidamente con copiose metastasi nelle glandole inguinali. Al microscopio aveva il carattere globocellulare e presentava diffusa una considerevole degenerazione grassa, quasi completa in alcuni punti, e per questi caratteri i noduli al taglio lasciavano sfuggire una poltiglia biancastra. Benche a fresco non presentasse pigmento nè focolai emorragici, questo tumore, come meglio vedremo messo in autolisi si è mostrato capace di dar luogo a formazione di emocromogeno.

I liquidi sono stati preparati con due processi e per ciascuno d'essi si è fatto un gruppo d'innesti distinti.

Nel 1° gruppo si è usato il complesso dei lipoidi estraibili con l'alcool e con l'etere, adoperando il materiale appena preparato. Sono stati esaminati quattro innesti in serie: al 5°, 12°, 17° e 25° giorno. Poco di speciale

è risultato nel connettivo: una moderata reazione irritativa, la quale si mantiene a lungo, perchè il lipoide è difficilmente riassorbito e dopo 4 settimane ne rimane ancora la maggior parte. L'attenzione maggiore è stata richiamata dagli effetti sulla *cartilagine*.

Già al 5° giorno lo strato condro, lastico appare in istato di vegetazione, poichè le cellule sono ingrandite e si presentano più nuclei nella stessa laguna; e con ciò è già possibile rilevare che lo spessore subisce un aumento.

Al 12° giorno questi fatti sono più aumentati, l'aumento di spessore raggiunge quasi il doppio; inoltre la superficie rivolta verso la massa lipoidea appare sollevata da una serie di eminenze, che corrispondono ai più attivi focolai di proliferazione.

L'aspetto al 17° giorno è rappresentato alla Fig. 3. Lo spessore è diventato quasi triplo

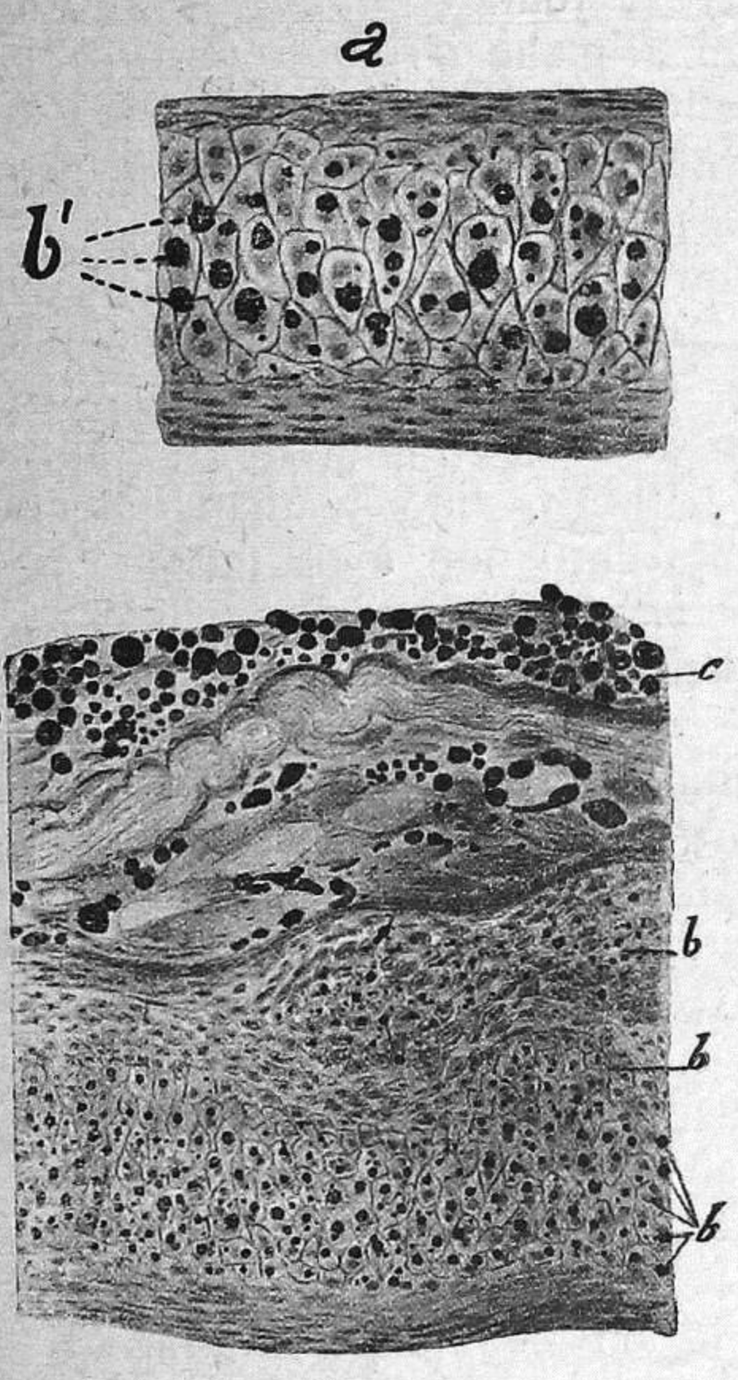

FIG. 3. — Cartilagine del padiglione deli' orecchio del coniglio 17 giorni dopo l'iniezione di lipoidee di sarcoma. — *a* spessore nei punti lontani dall'eccitazione; *b*, *b*, ispessimento uniforme e a nodulare; *b'*, gocciole grasse normali nell'interno delle cellule cartilaginee; *c* blocchi del lipoide iniettato.

e la vegetazione, oltre l'aumento uniforme, ha dato luogo alla formazione di noduli cartilaginei *b b* rivolti pur essi verso la massa lipoidea e distinti per l'interposizione del tessuto cartilagineo a uno stadio più giovane di sviluppo. Le cellule hanno aspetto normale di tessuto in attività senza indizio di fatti degenerativi.

Nel preparato preso al 25° giorno è apparso un nuovo aspetto (Fig. 4). Già all'ispezione esterna si notava in corrispondenza del-

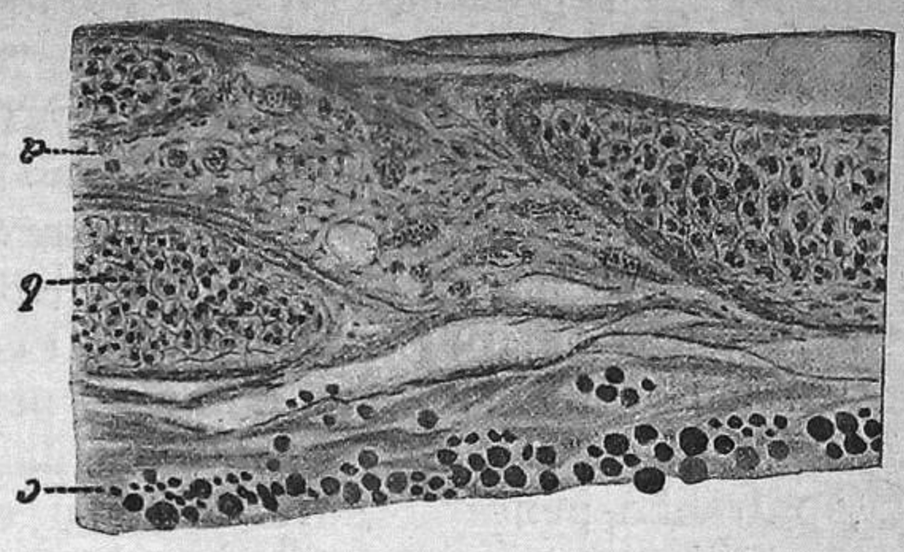

FIG. 4. — Cartilagine della stessa serie della fig. 3, esaminata al 25° giorno. — *a* connettivo che ha sostituito la cartilagine; *b* isole di cartilagine rimaste; *c* blocchi del lipoide iniettato.

l'innesto una linea rossa di vascolarizzazione e una maggiore pieghevolezza del padiglione. All'esame microscopico il tessuto cartilagineo è apparso interrotto da invasione di connettivo fibrillare vascolarizzato, in mezzo a cui sono compresi noduli isolati di cartilagine la quale tanto in questi nodulicome nei margini della parte continua, appare pure esente da fatti degenerativi.

La concordia di risultati in queste prove, sebbene fatte in orecchi e tempi differenti, esclude ogni accidentalità. Nè si può dar parte sostanziale, al contrario che nelle prove del Fischer, all'azione meccanica, per la dose moderata di lipoide iniettato, la cui massa, come appare nella Fig 3, non è nemmeno ad immediato contatto con la cartilagine.

Nel secondo gruppo di prove con materiale lipoideo dello stesso sarcoma, si è usato l'estratto etereo dopo che il tessuto era stato quasi completamente esaurito con alcool assoluto. L'esame al 5° e al 13° giorno non ha rivelato nessuna modificazione apprezzabile nella cartilagine; ciò che farebbe supporre la sostanza attiva essere facilmente solubile nell'alcool.

I carcinomi adoperati rappresentano delle voluminose metastasi epatiche di neoplasmi primitivi dello stomaco presi alla necroscopia; si è usato l'estratto completo alcoolicoetereo.

Per i due di essi esaminati, gli effetti sulla cartilagine sono rimasti molto indietro a quelli del precedente tumore. Si è notato un moderato ispessimento, dovuto principalmente a ciascuno dei due strati germinativi, che superava la metà dello strato cartilagineo adulto. Appariva anche un notevole ingrossamento delle gocciole adipose fino a riempire i $^3/_4$

della capsula, in un grado che non è facile a incontrare nè nel tessuto normale, nè nel corso delle altre prove.

Dei lipoidi preparati dagli altri materiali diremo in seguito.

Il complesso dei fatti riferiti porta a concludere che fra i lipoidi ve ne sono taluni dotati di *azione blastica molto pronunziata sopra la cartilagine*. Se ciò sia in rapporto col carattere di attiva moltiplicazione del tessuto di provenîenza, non si può ancora dire. L'azione, oltre che eccitativa, parrebbe ancora depressiva come risulta nell'osservazione della Fig. 4, sebbene anche in questa, specialmente per la mancanza di fatti regressivi nella cartilagine adulta, potrebbe pensarsi pure ad una eccitazione esaltata sul pericondrio, che impedisce alle cellule neoformate di raggiungere la maturità cartilaginea

Quando si volesse cercare una spiegazione di questa speciale influenza dei lipoidi sulla cartilagine, si potrebbe forse trovarla nel contenuto di grasso veramente sorprendente che entra nelle sue cellule: i nuovi lipoidi introdotti artificialmente nel ricambio di tali cellule, vi portano per la qualità o quantità anomala, un elemento perturbatore dell'equibrio blastico esistente.

3. - Pigmenti.

Notizie. - Per un certo tempo tutti i pigmenti dell'organismo si ritennero provenire

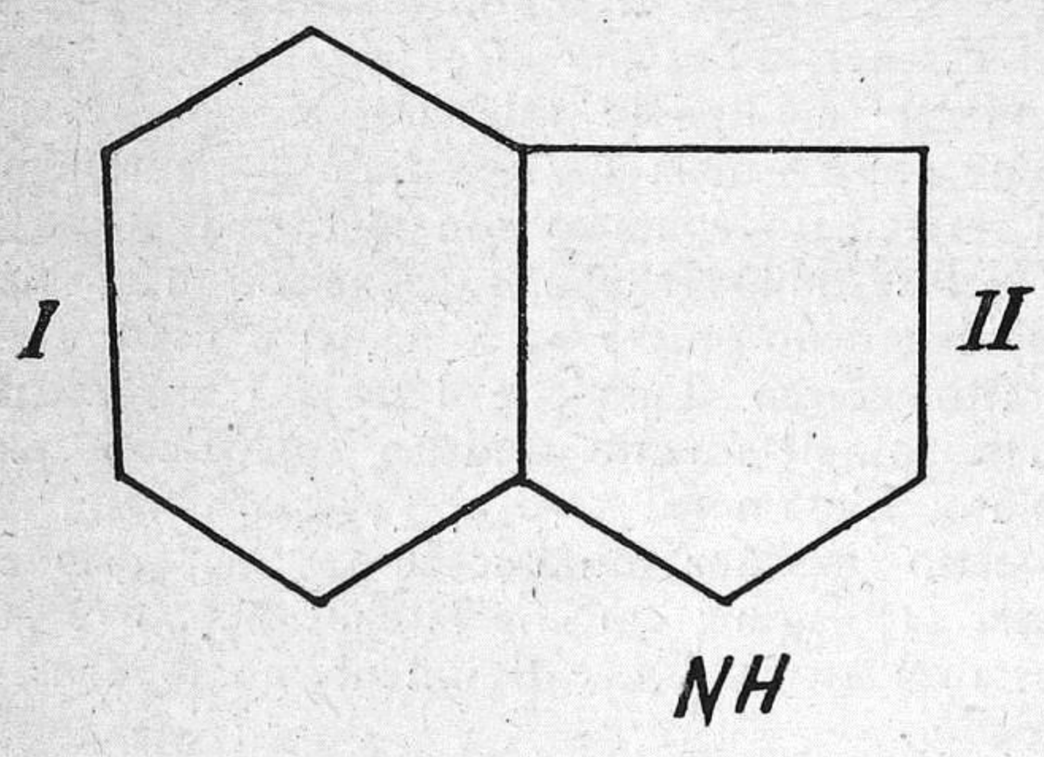

Fig. 5. — Nucleo aromatico dell'indolo contenuto nel triptofano: I anello del Benzolo: II anello del Pirrolo.

dall'emoglobina, poi questo legame fu sciolto; ora si è tornati a stabilirlo, ma sotto forma indiretta, cioè pigmenti ed emoglobina hanno derivazione comune del gruppo aromatico, posseduto originariamente dalla molecola proteica come *triptofano,* che contiene il nucleo dell'indolo (Fig. 5) rappresentato dall'addossamento dei due anelli del benzolo (I) e del pirrolo (II). Da questo complesso gli organi ematopoietici scindono il pirrolo e fabbricano l'emoglobina, e altri agenti, specialmente fermentativi, fabbricano per diversa derivazione gli altri pigmenti normali e patologici.

Le sostanze del gruppo aromatico hanno richiamato l'attenzione come agenti blastici nell'investigare la coincidenza di sviluppo di *tumori con dati mestieri.* La parte più considerevole di tali tumori può mettersi infatti in relazione con le sostanze del gruppo aromatico: cancri della cute nei lavoranti di catrame, dello scroto negli spazzacamini, della vescica nei lavoranti di anilina (Rehn), dell'estremità e dello scroto nei lavoranti di paraffina.

Le prove sperimentali hanno confermato in più punti questa forma di origine. Nelle esperienze riferite del Fischer e seguaci, l'agente attivo, più che l'olio semplice, sembra rappresentato dal colore d'anilina e altro materiale aromatico che lo imbeve. Dopo che Stahr aveva tentato invano di riprodurre vegetazioni atipiche irritando parti deepitelizzate della pelle con catrame, fuliggine e xilolparaffina, Brosch riescì parzialmente pennellando con quest'ultima sostanza.

La riproduzione sperimentale di una vegetazione atipica non prende, secondo Abderhalden, vero significato in riguardo al meccanismo della continuità d' accrescimento nei tumori naturali, fino a quando l' agente blastico impiegato non è tra taluno dei corpi del *ricambio intermediario* della cellula.

Questa realizzazione per le sostanze aromatiche spetta a Stoeber e Wacher, i quali la raggiunsero, in una prima serie, coi prodotti della putrefazione, fenolo e indolo, in una seconda più significante, adoperando *melanine* estratte da sarcomi allo stato di purezza. Con queste sostanze si ottengono gli stessi effetti che coi grassi colorati.

In base ai loro risultati i due AA. non esitano ad assumere la difesa dell' idea che il pigmento, in luogo di essere conseguenza, sia invece la causa del tumore, cioè questo sorga perchè le sue cellule per alterato ricambio si sono avvezzate a produrre e far accumulare tale prodotto blastico irritativo. Niente altro, in sostanza, che la teoria dell'autocatalisi.

Studiando il pigmento in un caso di melanina da tumore Eppinger entra completamente in questo concetto, e dall'analisi trovando che la melanina contiene come nucleo fondamentale il pirrolo, circoscrive la deviazione biologica della cellula neoplastica nella sua incapacità a degradare regolarmente l'anello del pirrolo, mettendo con questo tale forma a livello di altre simili anomalie del ricambio aromatico, che possono colpire o i

due anelli insieme (indicanuria) o l'altra metà del benzolo (alcaptonuria), fenolo, cresolo.

Esperienze. Nel sarcoma testicolare sopra descritto si era osservato, come ho accennato, il fatto singolare che messo in autolisi asettica ed antisettica era comparsa nell' interno delle gocciole adipose una ricca formazione di cristalli con tutte le caratteristiche morfologiche e chimiche dell'*emocromogeno*. Questa coincidenza fra pigmenti e sostanze grasse, che si incontra non solo in talune degenerazioni, ma anche nei tessuti normali (nella corteccia della capsula, nelle cellule interstiziali del testicolo, nei lipocromi ecc), sta ad indicare, se non una uniformità di costituzione chimica, senza dubbio una analogia di derivazioni e di funzionalità.

Era interessante esplorare sotto l' aspetto blastico il pigmento trovato, sia per l'origine sua da tessuto neoplastico, come per rappresentare esso una forma poco frequente nei tessuti di trasformazione dell' emoglobina, la quale pur essa ha per nucleo fondamentale il pirrolo.

Prima dell' iniezione, i cristalli sono stati liberati dalle sostanze poteiche del tumore per mezzo della digestione peptica e dalle grasse per mezzo della estrazione in etere.

L'esame microscopico fatto al quinto giorno (Fig. 6, I) fa vedere le cellule fisse del connettivo rigonfiate come masse rotonde e ovoidali con nucleo vescicolare, infarcite nel loro citoplasma di numerosisimi granuli e cristalli di pigmento, senza che ciò mostri di nuocere minimamente alla loro vitalità. Sono accorsi anche leucociti polinucleati, ma essi appaiono affatto liberi di pigmento, che sembra perciò avere per esclusiva sede di elezione le cellule del connettivo.

Dopo 3 settimane (Fig. 6, II) le cellule del connettivo hanno ripreso la loro forma allungata ma si conservano tuttora fittamente stivate di detriti di cristalli, come angolosi granuli scuri. Anche sotto questa forma il pigmento appare molto difficile a riassorbirsi, e parrebbe anzi fissarsi nel tessuto, poichè 4 mesi dopo l' orecchio conserva la macchia scura nel luogo d' iniezione apparentemente inalterata.

Poichè nel connettivo non s'incontrano in primo tempo aumentate le cariocinesi, nè a distanza si sviluppa alcuno ispessimento, e la cartilagine come l'epitelio alla loro volta restano indifferenti, non si può ascrivere allo emocromogeno potere blastico di qualche entità. Restano sue caratteristiche la fagocitosi elettiva per parte delle cellule del connettivo e la sua grande resistenza al riassorbimento,

4. - Fibrina.

Notizie. Ben nota è nei materiali patologici che contengono fibrina (pseudo-membrane, trombi), la grande tendenza a subire la cosidetta organizzazione in connettivo. Parimenti le superfici granulanti sono rivestite di uno stratarello della stessa sostanza. All'opposto, quando il sangue non coagula, come nelle cisti ematiche, la sua presenza resta a lungo inerte pei tessuti circostanti, sebbene non gli manchi il carattere di eterogeneità per altre forme di alterazioni, morfologiche e chimiche, cui sappiamo esso deve soggiacere.

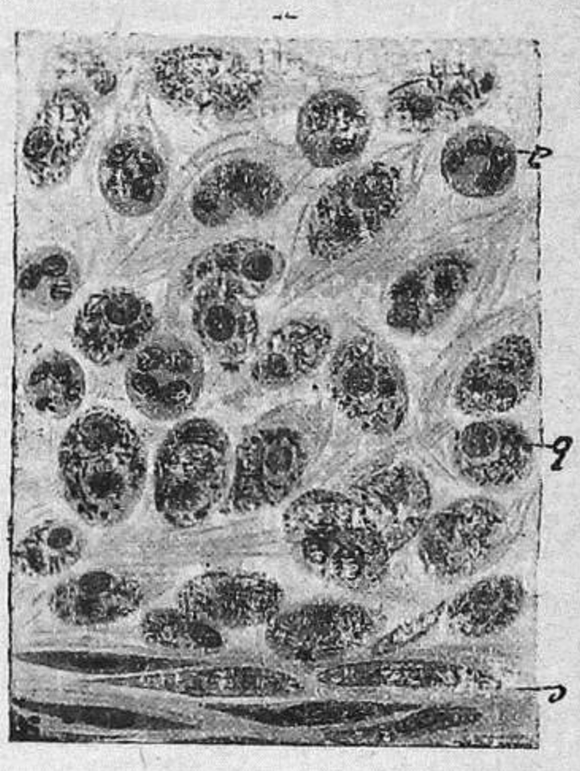

Fig. 6 I. — Iniezione di emocromogeno nel padiglione dell'orecchio del coniglio. — Esame al 12° giorno: *a* leucociti polinucleati; *b* cellule del connettivo cariche di cristalli di emocromogeno; *c* cellule del connettivo nel margine del focolaio.

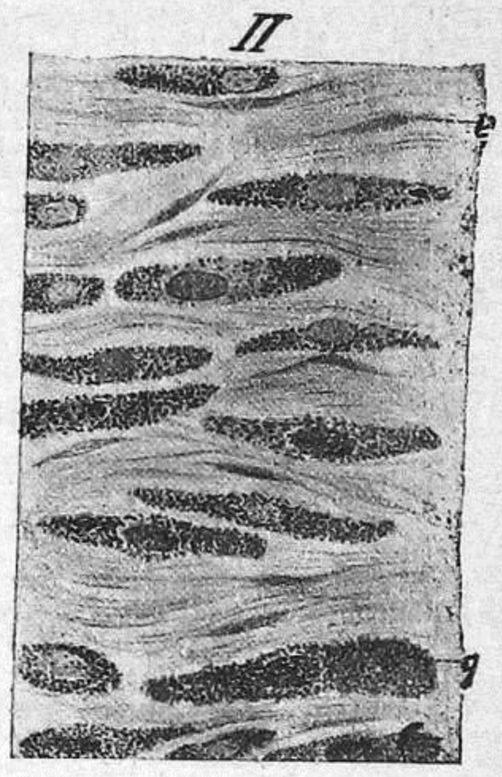

Fig. 6 II. — Lo stesso innesto al 3° mese. — *a* cellule del connettivo normali; *b* cellule cariche di cristalli di emocromogeno frammentati.

Con maggiore risalto il valore della fibrina per la vegetazione cellulare è stato messo in luce dalle recenti esperienze sulla *cultura dei tessuti in vitro*. Questo metodo introdotto nel 1907 da Harrison pei tessuti embrionali degli animali a sangue freddo (rana), e poscia ap-

plicato da Burrows agli embrioni di animali a sangue caldo (pollo) e da Carrel ai tessuti dei tumori, si è mostrato fecondo per indagare i quesiti più importanti e curiosi di biologia cellulare.

I tre Autori sono concordi nello stabilire un' assoluta dipendenza della riuscita delle prove dalla *presenza di fibrina* nel liquido, linfa o plasma, in cui è immerso il pezzo da coltivare. Se si impiega solo siero o del plasma reso incoagulabile, il pezzo resta inerte; se dopo che è incominciato a vegetare, si rompono i filamenti di fibrina, la vegetazione si sospende.

Seguendo al microscopio il progresso dell' esperienza, si trova che la vegetazione parte dal pezzo dove prendono attacco i fili di fibrina, e corre lungo questi filamenti, modellandosi su essi con aspetto raggiato e reticolare. Le cellule in sviluppo sembrano pur esse soggette ad una forza di tensione col mezzo ambiente, poichè prendono regolarmente un aspetto fusato o a più punte.

E' singolare constatare anche qui lo stretto rapporto che l' accrescimento ha col movimento *amebo de*: l' estremità di avanzamento della vegetazione, per es. di una fibra nervosa, avviene sotto forma di pseudopodo dotato di movimenti vivaci. Se, imprimendo scosse al preparato, si fanno staccare delle cellule dall' appoggio con la fibrina, esse prendono immediatamente la forma sferica; in seguito, per mezzo dei loro movimenti ameboidi, talune cercano di raggiungere di nuovo il filamento della fibrina e se vi riescono, continuano a crescere, altrimenti degenerano e muoiono.

Questi i fatti; quanto alla interpretazione, i citati Autori sembrano piuttosto riferirsi ad un' ufficio meccanico: l' accrescimento dipende dal " physical characteristics „ del mezzo e la fibrina rappresenta una intelaiatura di sostegno: " supporting framework ". Però, dopo quanto finora si è detto, una sola conclusione pare possibile: che la fibrina, o almeno un costituente di essa, rappresenti una blastina delle più potenti.

Esperienze. Ho voluto rivedere col metodo delle attuali ricerche il processo della organizzazione della fibrina, più che altro in considerazione della sede speciale e per poter stabilire un confronto con l' innesto di altri materiali. La fibrina era ottenuta per sbattimento dal sangue dello stesso animale e liberata dal resto di emoglobina con lavaggio in acqua distillata.

All' esame esterno si trova che il pezzo prende subito aderenza ai tessuti vicini e l' eminenza tende ad appiattirsi. L' esame microscopico tende a stabilire la rapidità e l' estensione con cui reagiscono i tessuti della zona d' innesto. E già dopo 24 ore il tessuto fibrillare ha ripreso nel più prossimo contorno i caratteri di tessuto embrionale. Al 7.° giorno (Fig. 7) la vegetazione granulante ha raggiunto un grande spessore e si veggono dal connettivo circostante masse di giovani cellule dirigersi con larghe ondate ad avvolgere e compenetrare il materiale iniettato in parte riassorbito. L' irritazione si fa sentire anche in lontananza e appare diffusa allo spessore di tutto il connettivo; la cartilagine e l' epitelio a questo periodo non paiono interessati. L' aspetto contrasta singolarmente con quello della Fig. 8 e più della Fig. 9 all' istessa epoca di innesto.

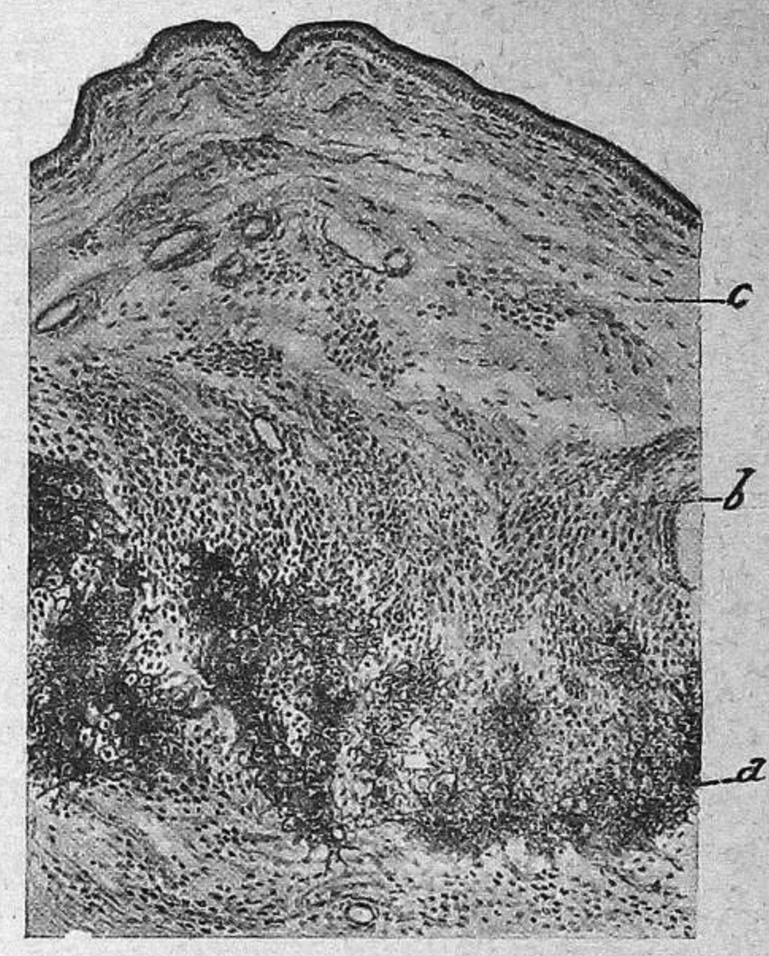

FIG. 7. — Innesto di fibrina nel padiglione dell' orecchio del coniglio. — Esame al 7° giorno: *a* blocchi di fibrina in parte riassorbiti; *b* tessuto giovane di granulazione che circonda e compenetra le masse fibrinose. *c* connettivo fondamentale dell'orecchio in istato di eccitazione.

Sotto questo punto di vista, alla fibrina si apre un nuovo orizzonte di studio, sia per isolar meglio da essa il principio blastico attivo, come per farla intervenire nell' interpretazione di alcuni processi morbosi e come eccitante terapeutico. E' per es. d' interesse vedere, come noi ora tentiamo in qual parte nei processi di sclerosi possa entrare una deviazione nella quantità e nella facilità di precipitazione della fibrina.

5. - GLANDOLE A SECREZIONE INTERNA.

Nelle glandole a secrezione interna la produzione di ormoni blastici appare come una delle attribuzioni più pronunciate e più multiformi: si esplica in senso eccitante e depressivo, interessa l'accrescimento di singoli organi e quello generale, e sebbene per la legge della

maggiore tendenza sia più pronunciata durante lo sviluppo, si continua nelle funzioni più importanti per tutta la vita.

Manifesto è il loro ufficio sull'*accrescimento generale*, dove predominano la tiroide, l'ipofisi, il timo, e le glandole sessuali. Ora, per recenti esperienze, si è venuti meglio in chiaro qual'è la parte dell'organismo su cui questa forma di blastine rivolgono più direttamente l'effetto. Waters e Aron, avendo messo vitelli e cani neonati ad una razione limitata in modo da lasciare stazionario il peso totale, trovano pur nondimeno che lo scheletro seguita a crescere a detrimento dei visceri, che restano stazionari, e più del tessuto grasso e muscolare che subiscono grande riduzione. L'"impulso di crescenza„ massimo e direttivo appartiene quindi al sistema osseo, e le blastine che lo influenzano sono perciò precipuamente osteo-condro-blastine.

Il primo posto fra gli organi nella preparazione di blastine spetta indubbiamente all'*apparato genitale* e ciò, d'altronde, è nella natura della loro funzione. Le glandole genitali e più specialmente la loro parte interstiziale (Ancel), presiedono: all'accrescimento della statura, allo sviluppo del tratto genitale e alla comparsa dei caratteri sessuali secondari. Durante il periodo degli amori hanno luogo in alcuni animali delle estese modificazioni di tessuto; nelle corna dei cervi, nel labbro inferiore e nella musculatura dei salmonidi, nella pelle e nelle estremità della rana e della salamandra. In riguardo alla gravidanza l'ipertrofia dell'utero e la placentazione si riportano a funzione del corpo luteo, mentre per la mammella gli ormoni debbono, secondo Starling e Claypon, ritenersi come emanazione del feto, e sono di due forme: l'uno eccitante dell'ipertrofia glandolare, l'altro inibitorio sull'atto secretivo, il quale per ciò non si stabilisce finchè il feto non sia allontanato o morto.

Meno sviluppata è l'azione blastica dei *secreti esterni*. e qui incontriamo pure primo il secreto genitale maschile pel suo effetto fecondante. Si è cercato se era possibile preparare da esso il principio attivo: Winckler riferisce di avere promosso la partenogenesi delle uova coll'estratto del seme omonomo; Gies non lo conferma, ma qualche effetto ottiene Kupelwieser mediante il trattamento con seme eterologo. In quest'ordine di secreti esterni si può ricordare la puntura blastica di alcuni insetti per la produzione delle galle.

Esperienze. Il tessuto testicolare, per quanto abbiamo riferito, dovrebbe trovarsi nelle condizioni più favorevoli per fornire blastine attive: viva attività di moltiplicazione nell'epitelio germinale e viva spinta alla moltiplicazione nei zoospermi e nel tessuto interstiziale. Ho creduto perciò cominciare da esso le prove d'innesto nell'orecchio. Il materiale era preso dallo stesso animale d'esperimento.

I fatti istologici (Fig. 8) hanno per una parte analogia con l'innesto di fibrina, in quanto che il connettivo dell'orecchio prolifera e stabilisce una saldatura continua col pezzo innestato e ciò in opposizione con l'aspetto della Fig. 9. Ma qui il pezzo innestato diventa pur esso agente attivo, in quanto che mentre l'epitelio dei tubuli seminiferi si disfà, nel tessuto intestiziale si stabilisce una vegetazione rigogliosa che va incontro alla vegetazione simile partita dal connettivo dell'orecchio.

Da chi siano stimolate queste vegetazioni, o da prodotti forniti dall'epitelio germinale

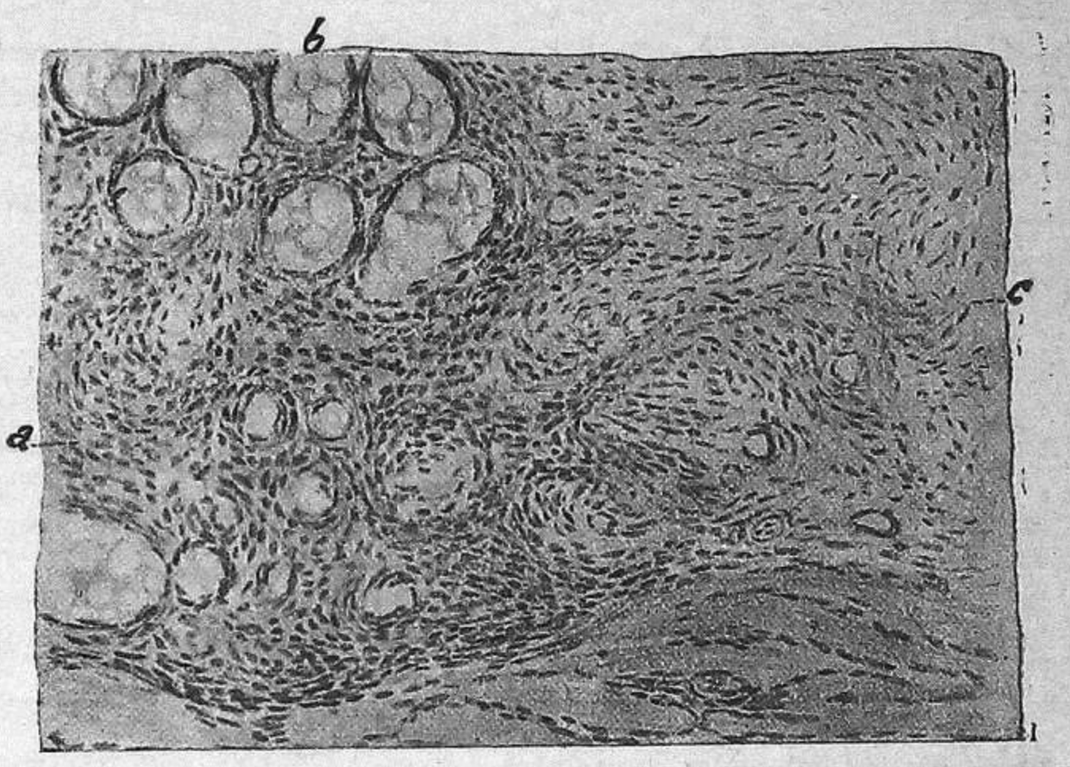

FIG. 8. — Tessuto testicolare iniettato nel padiglione dell'orecchio del coniglio. — Esame al 7° giorno: *a* glandola interstiziale in proliferazione; *b* tubuli seminiferi in disfacimento; *c* connettivo sottocutaneo dell'orecchio in proliferazione.

disfatto, o sorti in seno allo stesso tessuto per derivazione citologica o secretiva, non può essere stabilito che da analisi particolareggiate. Risultano pel testicolo, ad ogni modo, due forme di blastine: una omologa, pel proprio tessuto, ed una eterologa, per la parte dove è innestato.

6. - TESSUTI COMUNI.

Notizie. La proliferazione che si stabilisce in un tessuto in seguito a perdita di parte della sua sostanza, è certamente pur essa conseguenza di eccitatori, sulla natura dei quali pure poco ancora si conosce.

Qualche fortuna ebbe la *teoria Weigert-Ribbert*, secondo la quale ogni organo dispone nel corpo di una determinata quantità di proprio alimento, ciò che stabilisce una tensione nutritiva interna, la quale rende impossibile lo accrescimento oltre il dato limite. Con la distruzione di una parte dell'organo, le restanti

cellule si trovano ad aver ciascuna una maggiore quantità di alimento a disposizione: succede perció una detensione (Entspannung, donde il nome della teoria), la quale si traduce in stimolo a maggiore accrescimento, e quindi alla rigenerazione della parte perduta.

Questa teoria, se ha un imparziale valore indiretto, nel senso che la maggior funzione addossata ad un organo, per es. nelle glandole, ne favorisce il maggiore sviluppo, non si presta a ricevere applicazione pel generale degli accrescimenti Oltre il posto distinto delle attività trofiche e blastiche, vi è da considerare che la proliferazione si stabilisce principalmente attorno alla lesione e si sviluppa in rapporto all'entità di questa e al suo trattamento, per es. affrontamento o no dei margini; simile proliferazione inoltre si nota anche negli innesti che rappresentano un'aggiunta di tessuto.

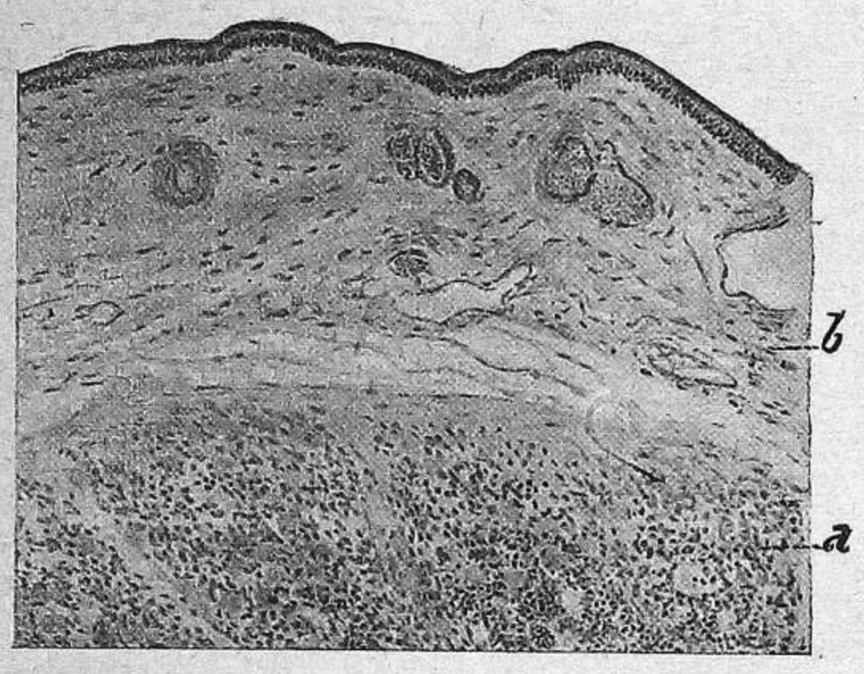

FIG. 9. — Innesto di tessuto muscolare del padiglione dell'orecchio del coniglio. — Esame al 7° giorno: *a* pezzo di tessuto muscolare iniettato; *b* connettivo dell'orecchio.

La spiegazione più naturale è l'ammettere che dal *tessuto distrutto si liberino prodotti blastici* per le cellule ancora vitali più vicine. Per questi prodotti si può ammettere una doppia maniera di origine: o sono contenuti primitivamente nella cellula in rapporto alla sua funzionalità normale, come nei tessuti a rapida moltiplicazione, oppure si generano dalla disintegrazione di materia che accompagna il processo distruttivo.

Con quest'ultimo meccanismo si può interpretare il fatto così comune dell'ipertrofia nel connettivo in seguito all'atrofia del parenchima. Ne abbiamo già accennato il fondamento a proposito della teoria citolitica della partenogenesi, e potremo ancora aggiungere l'interpretazione dell'*ipertrofia muscolare* portata da Kronecker e Cutter. Questi AA., avendo notato che nei montanari, oltre i muscoli negli arti inferiori esercitati, si ipertrofizzano anche quelli dei superiori, ritengono che l'eccitazione sia trasmessa per la via del sangue da ormoni del ricambio dei muscoli in lavoro: ipertrofia da fatica senza fatica.

Anche qui restano da stabilire i prodotti attivi: fra i noti possiamo pensare ai lipoidi e anche al fibrinogeno delle cellule, mentre sulla superficie lesa coopera indubbiamente la fibrina del sangue. Le esperienze sulla cultura dei tessuti sperano (Carrel) di fornire alla terapia larga copia di queste sostanze regolatrici dell'accrescimento.

Esperienze. Era opportuno cercare per l'innesto un tessuto che presentasse in minor grado i caratteri di attività moltiplicativa e secretiva, in modo da formare antagonismo coi reperti precedenti. Ho scelto il muscolo, che è stato pure preso dall'arto dello stesso animale in esperimento.

All'esame esterno il pezzo continua per più giorni a far rilievo sulla pelle e rimane sensibile come un nodulo duro che si sposta facilmente sotto il dito. La sezione microscopica fatta al 7.° giorno (Fig. 9) di innesto, mostra chiaramente che il tessuto muscolare non ha acquistato che *debolissima aderenza* col connettivo dell'orecchio, il quale si conserva indifferente nella sua forma adulta. Ciò contrasta completamente con l'aspetto degli innesti di fibrina (Fig. 7) e di testicolo (Fig. 8) dell'istessa epoca.

In seno al pezzo muscolare stesso non mancano però segni di reazione, poichè si vede essersi stabilita un'attiva moltiplicazione dei nuclei della fibra come del connettivo.

Dal doppio reperto si dovrebbe quindi concludere che nel tessuto muscolare manca quasi del tutto una eteroblastina pel connettivo dell'orecchio, mentre è regolarmente presente una omoblastina pei propri tessuti.

7.° - MICROORGANISMI.

Notizie. Per l'azione blastica dei microorganismi si può invocare con maggior valore il principio applicato ai tessuti, che cioè essendo essi forniti del più vivace potere di riproduzione, del pari abbondanti debbono liberarsi da essi gli eccitatori che la sostengono. Una parte, per altro, dei loro effetti può essere indiretta, dovuta ai prodotti blastici dei tessuti alterati dalla loro presenza.

La forma di eccitazione più comune dei germi sui tessuti è quella di reazioni connettivali di carattere temporaneo, che vanno dai gradi più lievi alla produzione di *granulomi*. In senso opposto, una parte delle atrofie e degenerazioni infettive, specialmente dove il nucleo è il più interessato, può pure ricollegarsi con le blastine nella forma negativa.

L' elemento epiteliale, con eccitanti appropriati, non manca a sua volta di rispondere, ed è specialmente nel caso di agenti, pei quali gli epiteli costituiscono la sede di localizzazione elettiva. Tali le malattie eruttive che entrano in massima parte nella classificazione, proposta dal Bosc, delle *briocitiche*, cioè che fanno vegetare le cellule. Il primo effetto della localizzazione di tali virus, come si osserva nel vaiuolo, è una proliferazione pura senza i caratteri flogistici, che poi finisce per portare alla degenerazione.

Molto interesse suscitarono alcune malattie infettive da *virus ultravisibili*, nelle quali la moltiplicazione epiteliale forma la più saliente caratteristica: tali l' epitelioma contagioso degli uccelli (Marx e Sticker) e il mollusco contagioso dell' uomo (Ciuffo nel nostro Laboratorio). Si sperava di trovare in quei virus

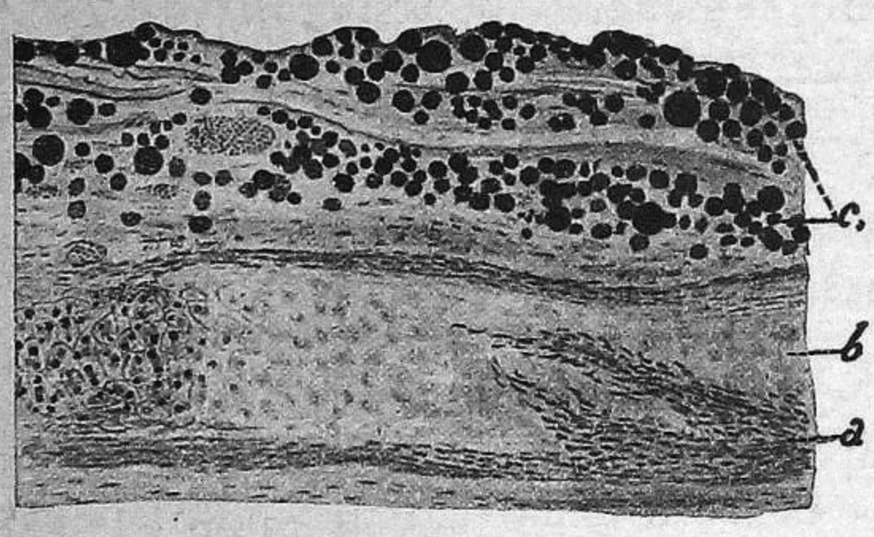

FIG. 10 — Innesto di lipoidi del Saccharomyces cerevisiae nell'orecchio del coniglio. — Esame al 9° giorno: *a* neoformazione connettivale; *b* tessuto cartilagineo in disfacimento; *c* lipoide iniettato.

l'agente invano cercato col microscopio, dei tumori maligni.

La questione se germi comuni o speciali possano dare origine a tumori maligni, non appassiona più tanto dopo che la biologia cellulare progredita ci fa meglio intendere come una cellula deviata nei suoi ricambi possa essere considerata come un *parassita essa stessa*. Il germe dovrebbe o essere presente solo al principio come " amorceur „ dell' autocatalisi. oppure rappresentare il compagno costante della vegetazione. Dal punto di vista patogenico la questione è abbastanza indifferente, perchè il germe in ogni caso non potrebbe funzionare che da opificio di blastine.

Esperienze. Ho cominciato le esperienze, per ragioni ovvie, dai blastomiceti, e innanzi tutto coi lipoidi da loro estratti. Del cerevisiae e neoformans messi in prova, ho finora i risultati del primo.

Nei lipoidi dei blastomiceti torna ad apparire l'azione elettiva sopra la cartilagine, come per quelli dei tumori maligni. In questo caso prende direttamente il sopravvento l'effetto negativo.

In punti disseminati, nella zona sottostante alla massa lipoidea iniettata, le cellule cartilaginee più adulte cominciano a colorarsi sempre più pallidamente e infine si disfanno, lasciando nello spessore delle aree vuole, dove rimane appena il disegno della intelaiatura capsulare. Come reazione successiva (Fig. 10), si veggono partire dal pericondrio delle gittate di connettivo fascicolato che portano alla formazione di zone cicatriziali, come nella Fig. 4, dove però non è apparsa nella cartilagine la precedenza di fatti distruttivi.

Le lesioni si trovano essersi manifestate in punti del pericondrio ben vascolarizzati, distribuite in più aree separate, occupanti simmetricamente la parte centrale dello spessore e anche qui non ad immediato contatto della massa lipoidea iniettata. Non si può quindi pensare affatto ad azione meccanica, ma bisogna invocare l'opera chimica di alterato ricambio.

Il manifestarsi di un'atrofia può certamente essere interpretato con molteplici forme di offesa cellulare. Ma in questo caso, considerando l'azione in doppio senso già accennata nei lipoidi dei tumori, non sembra uscire dalla spiegazione più diretta l'ammettere che la blastina lipoidea positiva contenuta originariamente nel germe, abbia subito, per la preparazione o l'ambiente dove opera, una data reversibilità negativa.

Quanto a queste vicende della reversibilità, non dev'essere una pura coincidenza il fatto che i migliori risultati, sia pure parziali e controversi del trattamento chimico dei tumori sieno stati ottenuti con derivati di cellule ad altissima proliferazione: streptococco dell' eresipela (Coley), blastomiceti (Sanfelice, Doyen), tessuti embrionali (Schöne, Fichera), adrenalina (Aeicher), del gruppo chimico così chiaramente blastico delle sostanze aromatiche e così via. Forse nel riuscire a dominare le leggi di questa reversibilità sta il nodo del trattamento chimico dei tumori maligni.

8° SUL BLASTOTROPISMO.

Notizie. A più riprese nell' esposizione precedente si è venuti ad incontrarsi in rapporti dell'eccitazione proliferativa col fenomeno della chemiotassi; vegetazioni di tessuto che prendevano un orientamento, determinato dal centro di diffusione dei prncipi blastici. Tali in ispecial modo l'opera riferita alle attraxine lipoidee nella esperienza del Fischer, come pure la disposizione ameboide nelle culture dei tessuti in presenza di fibrina.

La chemotassi e più in generale il tropismo appaiono con cio doversi distinguere in due forme: l'una costituita semplicemente da tra-

slazione, propria degli organismi ameboidi liberi, quali i leucociti, e che potrebbe dirsi *cino-tropismo;* l'altra con accoppiamento di direzione negativa, il *blasto-tropismo*.

Quando un organo vegeta fuori della forma simmetrica, bisogna sempre pensare che qualche energia determina la prevalenza di un diametro sull'altro; e la " Entwicklungsmechanik " si occupa appunto di questo genere di quesiti.

Sono forze interne ed esterne all'organo. Le interne sembrano meno afferrabili se si riportano tutte a disposizione ereditaria; ma l'osservazione ne rivela altre; interessanti fra esse la funzione negativa (Ruffini) che col suo stabilirsi determina non solo pressioni meccaniche, ma anche correnti chemotattiche intestiziali.

Più fruttifero deve riuscire lo studio degli eccitanti esterni. Essi agiscono, come nella chemotassi, in rapporto alle leggi di concentrazione nella diffusione sferica, e nel caso positivo determinano la forma allungata della vegetazione verso il centro della forza attiva. Sono forze meccaniche, fisiche e chimiche, rappresentate da agenti a sè, oppure da tessuti fra di loro.

Per l'esistenza delle forze fisiche basta ricordare l'esempio della diversa direzione di vegetare del tronco e delle radici determinata dalla legge di gravità.

Molto curioso è il fatto di *un tessuto che ne cerca un altro* simile o dissimile e che deve avere gran parte nello sviluppo embrionale. Citiamo pei tessuti simili le esperienze di C. Born, il quale amputando larve di anfibi e riavvicinando i monconi, vedeva che, se non erano bene affrontati, i tessuti omologhi vegetavano obliquamente fino ad andare a incontrarsi col corrispondente. Simile il fatto noto nei monconi dei nervi recisi.

Resta pure a stabilire quale relazione interceda fra le cino- e le blastotropine Forse per dati rapporti esse vanno separate, poichè i fatti blastici si considerano tanto più puri per quanto esenti da reazioni vascolari e leucocitarie. Per altri rapporti invece vanno collegate. perchè allo accrescimento embrionale appare connessa la attività ameboide, come proprietà meglio atta a risentire più ampiamente gli stimoli. Sotto questo rapporto bisognerà forse stabilire un cinotropismo distito pei tessuti fissi e uno pei leucociti.

Esperienze. Coi fatti ora considerati sembra potersi connettere una proprietà incontrata nel proseguire le esperienze coi lipoidi tratti da tessuti in rapida moltiplicazione.

Mentre per gli estratti di tumore e blastomicete il richiamo di leucociti si conservava moderato e tale da non turbare l'osservazione, con l'estratto di tessuti fetali di coniglio assumeva tale intensità da dar luogo, anche per piccolissime iniezioni, alla formazione tra il 1° e 2° giorno di raccolte ascessuali tipiche: pus denso di polinucleati.

La filtrazione della soluzione alcoolico-eterea, le culture dell'estratto e del pus riuscite sempre negative escludono in modo assoluto qualsiasi complicazione batterica. Il materiale fetale era adoperato allo stato fresco, e quindi è pure da escludere ogni decomposizione secondaria. Le prove sono state ripetute più volte con lo stesso risultato.

Bisogna perciò ritenere che la sostanza chemotattica sia contenuta primitivamente nel materiale adoperato; e l'essere così pronunziata nell'organismo fetale non può tener lontano il pensiero di connetterla con la gran copia di accrescimenti orientati che formano la caratteristica di quel periodo di vita.

Ho cominciato la separazione frazionata per riuscire a mettere in vista l' eventuale unita presenza di blastine e stabilire uno studio comparativo fra le due forme di attività Applicando il metodo di S. Fränkel: acetone, etere di petrolio, alcool bollente, la chemotripina passa in massima parte nella prima frazione, la quale però, per la presenza di grassi, è ancora considerevolmente complessa. La tecnica di analisi dei lipoidi nei tessuti, all'opposto che nel sistema nervoso, muove ora i primi tentativi.

Viene, in ogni modo, ad essere illustrata una nuova proprietà dei lipoidi, che li pone in rapporto alla funzione fagocitaria. Nel dubbio che questi corpi entrassero in qualche parte a costituire il principio chemotattico della chemotropina da me illustrata, che si libera dal batterio a contatto del siero opsonico, ho sottoposto a questa reazione pneumococchi estratti con etere; la fagocitosi si è sviluppata con la normale intensità.

Sono fatti, questi pure, appena accennati, ma che lasciano presagire per le blastine, anche in questa direzione, un interessante campo di attività.

Riepilogo.

Le blastine, agenti che presiedono alla moltiplicazione cellulare, sono state considerate nei loro caratteri di catalizzatori, nel modo di influenzare la cellula, nella preparazione, prova ed effetti, fermando specialmente l' attenzione sull'autocalisi come meccanismo atto a spiegare l'illimitato accrescimento dei tumori.

Si è stabilita poi una classificazione basata, come ora è solo possibile, su un aggruppamento di caratteri provvisori, inserendo a mano a mano i risultati delle prove fatte con innesto dei materiali nel padiglione dell'orecchio e relative agli effetti sopra i tessuti connettivi

Si sono distinte le seguenti categorie:

I. *Agenti chimici* noti, dove si è sviluppata la parte di studi concernenti la partenogenesi artificiale.

II. *Composti biologici*: *a)* lipoidi dei tumori, per cui è apparso un eminente potere eccitativo sul tessuto cartilagineo; *b*) pigmenti, fra cui si è provato con esito negativo l'emocromogene; *c*) fibrina che ha confermato il carattere di alto agente blastico.

III. *Cellule intere*: *a*) organi a secrezione interna, dove l'attiva stimolazione del tessuto testicolare ha formato antitesi coi *b*) tessuti comuni (muscolo) dove tal potere invece è apparso molto limitato; *c*) micro organismi, dove sui blastomiceti si è messa in luce la reversibilità blastica negativa.

IV. *Blastotropine* che presiedono all' orientazione degli accrescimenti, cercando sui tessuti embrionali il rapporto con la comune chemotassi degli elementi mobili.

Dal complesso dell'esposizione la dottrina delle blastine, sebbene, come dottrina in formazione, presenti larghe lacune e molteplici incertezze. appare già come un sistema solido di fatti e di vedute, che fanno sempre sentire il valore di un indirizzo di studi diretto, dalla pura descrizione degli aspetti istologici, a risalire per la moltiplicazione cellulare sino agli agenti intimi che la sostengono, come unica via per penetrare nella sua essenza e poterne dominare il corso, nei riguardi specialmente delle produzioni maligne.

"PATHOLOGICA"

RIVISTA QUINDICINALE

N.° 70. 1° Ottobre 1911 Anno III.

DIRETTA da:

G. Banti (Firenze)
O. Barbacci (Siena)
A. Bignami (Roma)
A. Bonome (Padova)
E. Centanni (Siena)
A. Cesaris Demel (Pisa)
A. Dionisi (Palermo)
A. Fabris (Genova)
G Guerrini (Milano)
C. Golgi (Pavia)
G. Guarnieri (Pisa)
A. Lustig (Firenze)
E. Marchiafava (Roma)
G. Martinotti (Bologna)
A. Monti (Pavia)
B. Morpurgo (Torino)
A. Pepere (Cagliari)
G. Pianese (Napoli)
C. Sacerdotti (Cagliari)
I. Salvioli (Padova)
O. v. Schrön (Napoli)
G. Tarozzi (Modena)
N. Tiberti (Ferrara)
G. Tizzoni (Bologna)
A. Trambusti (Palermo)
G. Vassale (Modena)

PUBBLICATA da:

Pio Foà (Torino) Gino Galeotti (Napoli) Luigi Griffini (Genova)

COMITATO DI REDAZIONE

A. Ascoli (Milano) - Sig.ra N. G. Bernabei (Siena) - C. H. Browning (Glasgow) - G. Cagnetto (Padova)
A. Cevidalli (Modena) - E. Cova (Vercelli) - A. Delfino (Genova) - B. De Vecchi (Bologna)
A. Donati (Torino) - G. Donzello (Palermo) - G. Ficlíera (Roma) - A. Marrassini (Pisa)
M. Massone (Dresda) - F. Micheli (Torino) - A. Nazari (Roma) - A. Negri (Pavia)
R. Pardo (Modena) - U. Parodi (Genova) - R. Pirone (Pietroburgo) - S. Rebaudi (Roma)
P. Rondoni (Firenze) - M. Sapegno (Torino) - V. Scaffidi (Buenos Ayres) - U. Soli (Palermo)
F. Sprecher (Genova) - R. Traina (Pavia) - G. Vallillo (Milano) - F. Vanzetti (Torino)
E. Veratti (Pavia)

Redattore Capo: Mario Segàle

REDAZIONE
Istituto di Patologia Generale
GENOVA

AMMINISTRAZIONE
Via Innocenzo Frugoni N. 4
GENOVA

Casella Postale 884

Abbonamento annuo, L. 15 per l' Italia e L. 20 per l' Unione Postale

Coi tipi dello Stab. Schenone - Genova.